

Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos



José A. Navarro-Alonso, Pedro J. Bernal-González y Jaime J. Pérez-Martín

Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. Murcia. España.

El cáncer de cuello de útero constituye un importante problema de salud pública a escala mundial. Por frecuencia es el segundo cáncer en mujeres en todo el mundo, con la mayor incidencia en los países de baja renta de América Latina, del Caribe, del África subsahariana y del sudeste asiático. Además, sus tasas de supervivencia a los 5 años son también peores respecto a las de los países industrializados. Al afectar a mujeres relativamente jóvenes, el impacto social y económico del cáncer cervical es muy considerable.

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y desde hace varios años, gracias en gran medida al papel desempeñado por algunos científicos españoles, se conoce que la infección persistente por cualquiera de los 12-15 tipos de papilomavirus de alto riesgo reconocidos como tales es condición necesaria, aunque no suficiente, en el desarrollo del cáncer cervical. De hecho, desde mitad de la década de los años noventa la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) reconoce a los VPH de alto riesgo como agentes carcinógenos humanos. Los tipos de alto riesgo también están implicados, aunque en menor medida, en los cánceres de vagina, vulva, pene, ano, boca y nasofaringe, todos ellos menos frecuentes que el cervical.

En países occidentales son los genotipos 16 y 18 del VPH los más frecuentemente asociados al cáncer cervical, motivo por el que los esfuerzos de investigación y desarrollo se han concentrado en la prevención primaria de la enfermedad causada por esos tipos. Desafortunadamente, no es uniforme la distribución mundial de tipos implicados en el cáncer de cuello de útero, tanto escamoso como adenocarcinoma. Así, mientras que la fracción estimada de cánceres con positividad a estos 2 tipos es del 73-76% en Europa y Norteamérica, desciende al 65-67% en Asia y América del Sur y Central¹.

Habiéndose autorizado muy recientemente la comercialización de una de las 2 vacunas frente al VPH por la autoridad reguladora norteamericana (Food and Drug Administration [FDA]) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), es bastante probable que dispongamos en España de ambos preparados a lo largo de este año.

Llegados a esta situación, corresponde a las autoridades de salud pública analizar si estas vacunas deben introducirse en los calendarios sistemáticos de vacunación españoles. El planteamiento previo debiera ser doble: *a)* ¿justifica la prevalencia de las infecciones genitales por los tipos oncogéni-

cos del VPH, 16 y 18, y su consecuencia final, las lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial cervical grado III/carcinoma in situ y adenocarcinoma in situ) y cancerosas (carcinoma invasor y adenocarcinoma) su inclusión?, y *b)* ¿son los programas de cribado de cáncer en una comunidad de tal calidad que los hace más efectivos que la vacunación per se, teniendo presente que un cribado de alta calidad podría detectar anomalías citológicas por tipos no vacunales²?

Aunque nuestro país, por los datos publicados, figura como uno de los de más baja prevalencia de infecciones genitales por tipos oncogénicos³⁻⁵, es alta la incidencia de cánceres cervicales (estimados en alrededor de 2.100 cada año) y de muertes por esa causa (538 en 2004)⁶. Asumiendo, por tanto, que la carga de enfermedad grave por tipos de alto riesgo es relativamente elevada, que los actuales programas de detección precoz no siempre cumplen con las expectativas, que la prevención más eficiente es la primaria y que la vacuna reúne los criterios generales de introducción⁷, los responsables de los programas de vacunación deberían contestar una serie de interrogantes que se plantearán con su uso masivo, algunos de los cuales se exponen a continuación.

Interrogantes

¿Vacunación universal o de riesgo?

Todos los expertos coinciden en que la vacunación dirigida a los grupos de riesgo, definidos por el número de contactos sexuales, es menos efectiva que la vacunación universal debido a: *a)* la mayoría de las infecciones por el VPH aparecen en sujetos de riesgo moderado; *b)* es difícil predecir quién se infectará; *c)* la mayoría de los individuos sexualmente activos se infectarán en algún momento de la vida; *d)* las experiencias de vacunación exclusiva a grupos de riesgo en ocasiones no han sido muy exitosas, al menos en algunos países⁸, y *e)* a priori no se identifican grupos de alto riesgo⁹.

¿Qué vacuna hay que utilizar?

Al disponer de una vacuna que incluye tipos mucosos de bajo riesgo, 6 y 11, responsables de las verrugas anogenitales y de la papilomatosis laríngea recurrente del recién nacido, además de los tipos mucosos de alto riesgo, 16 y 18, y de otra vacuna que incluye sólo estos 2 últimos (tabla 1), una cuestión trascendental es: ¿cuál es realmente el problema de salud pública? Evidentemente, aunque las verrugas anogenitales son relativamente frecuentes y causan morbilidad psicosocial, son el precáncer y el cáncer genital femenino el verdadero problema. Si la efectividad, la inmunogenicidad a largo plazo y la seguridad son muy similares en ambas vacunas, el precio de los antígenos extra de bajo riesgo resultaría decisivo.

Correspondencia: Dr. J.A. Navarro-Alonso.
Servicio de Prevención y Protección de la Salud.
Consejería de Sanidad. Región de Murcia.
Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: josea.navarro2@carm.es

Recibido el 8-11-2006; aceptado para su publicación el 17-1-2007.

TABLA 1

Características de las vacunas frente al virus del papiloma humano

	Vacunas	
Nombre comercial	Gardasil	Cervarix
Fabricante	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline
Tipos que contiene	6, 11, 16, 18	16, 18
Adyuvante	Sales de aluminio	AS04 (Al + MPL)
Pauta	0, 2 y 6 meses	0, 1 y 6 meses
Contenido	L1 expresado en levadura	L1 expresado en células de insecto vehiculizado en baculovirus
Indicaciones	FDA: mujeres de 9 a 26 años EMA: 9 a 26 años*	FDA: pendiente EMA: pendiente

*Según la ficha técnica, el uso de Gardasil debe ceñirse a las recomendaciones oficiales. EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration.

¿Edad óptima de vacunación?

Aunque los ensayos clínicos de eficacia hasta ahora publicados han incluido a mujeres sanas de 15 a 25 años, sin historia de anomalías cervicales, la mayoría de ellas seronegativas y negativas a la detección de ADN del VPH por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo ideal sería iniciar la vacunación antes del comienzo de las relaciones sexuales, máxime cuando la respuesta inmunitaria es mayor en el grupo de 9 a 15 años que la observada en edades posteriores. Por otra parte, las coberturas que podrían alcanzarse serían superiores a medida que la edad del vacunado fuera inferior. Aun así, conviene remarcar el relativamente escaso número de niñas de 9 a 15 años que han participado en los ensayos de inmunogenicidad realizados hasta ahora¹⁰, aunque están en marcha otros que incluyen a un mayor número de niñas. Hay que subrayar que, tanto por la ausencia de relaciones sexuales como por la dificultad de recogida de muestras, la aprobación de las indicaciones de las vacunas en esas edades tempranas se ha efectuado sobre la base de estudios «puente» de inmunogenicidad (*immunogenicity bridge*), no de eficacia.

Por el contrario, los argumentos en contra de la vacunación en estas edades tempranas serían la duda de si se producirá un «agotamiento» inmunitario (*waning*) con el tiempo, lo que convertiría en susceptibles a mujeres de mayor edad, en quienes, tras una infección incidente, es más probable la persistencia del tipo infectante¹¹, a lo que se añadiría que los beneficios del programa tardarían años en hacerse tangibles si no se hiciera una campaña de «puesta al día» (*catch-up*).

Así pues, la edad óptima de vacunación debiera ser antes del inicio de las relaciones sexuales.

¿Se haría una campaña de «puesta al día» (catch-up)?

A pesar de que el grueso de los ensayos clínicos se ha realizado con mujeres no infectadas (*naive*) por el VPH, la vacuna podría tener utilidad en mujeres sexualmente activas no infectadas, en aquellas que aún no han tenido contactos sexuales, también para evitar infecciones incidentes por un tipo distinto del infectante, más aun si no existe fidelidad a los programas periódicos de cribado^{12,13}. Al menos teóricamente también podría reducir en los previamente infectados la diseminación endógena del virus y la carga infecciosa a terceros neutralizando el virus que sale de una lesión y, en último lugar, podría ser de utilidad en las mujeres que aclararon una infección previa por un tipo para evitar reinfeccio-

nes exógenas por ese mismo lugar. Con estos argumentos el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), en la reunión celebrada el 28 de junio de 2006, recomendó un *catch-up* desde los 13 hasta los 26 años, incluso en mujeres sexualmente activas¹⁴. Recientemente el American College of Obstetricians and Gynecologists también ha recomendado la vacunación de mujeres hasta los 26 años aprovechando cualquier visita al especialista¹⁵. Por motivos logísticos, económicos y de eficiencia, podría estar justificado, a juicio de los autores, un *catch-up* individual desde las propias consultas de ginecología.

En el caso de un catch-up, ¿se haría cribado previo?

No sería coste-efectivo por 2 motivos. En primer lugar, la serología tiene poca sensibilidad debido a que hasta el 50% de las mujeres infectadas no presentan seroconversión, mientras que en otras la seropositivización se retrasa hasta los 18 meses tras la adquisición de la infección¹⁶. Además, la candidata a recibir la vacuna podría presentar una «infección aclarada». A estos motivos habría que añadir el que los resultados no están estandarizados y la técnica, además de tener una logística compleja, es costosa. En segundo lugar, la detección de ADN del VPH por PCR, además de cara, es complicada desde el punto de vista logístico, no está universalmente disponible y no detecta infecciones ya resueltas o que van a resolverse de forma espontánea por la alta incidencia de infección-aclaramiento en edades tempranas¹⁷. Además, el umbral de detección de los tests comerciales disponibles está ajustado para detectar lesiones displásicas graves más que para detectar infecciones por el VPH^{18,19}.

La prueba de captura de híbridos (DHC, *digene hybrid capture*) es un método que detecta cualitativamente la presencia de paquetes de VPH de riesgo alto o bajo y no está concebida para su utilización en el cribado poblacional²⁰.

¿Se podría utilizar como vacuna terapéutica?

Las vacunas frente al VPH son esencialmente profilácticas (las terapéuticas erradicarían la infección o evitarían el desarrollo o progresión de enfermedad clínica originada por el tipo de VPH contenido en la vacuna con el que estaban infectadas antes de la vacunación: profilaxis postexposición). Por la etiopatogenia de la infección es muy poco probable que la vacuna sea efectiva frente a lesiones CIN 2+ (neoplasia intraepitelial del cuello uterino) debido a la prácticamente nula expresión de los genes tardíos L1 en las células precursoras de los queratinocitos parasitados de las capas basales de la mucosa. Teóricamente, podría tener utilidad terapéutica frente a las displasias leves (CIN 1), por estar asociadas estas lesiones a una expresión de las proteínas estructurales L1 en la superficie mucosa con formación y excreción de neoviriones a la luz del aparato genital. Aun así, tendría que ser muy intensa la respuesta inmunitaria en la superficie para que destruyera el genoma vírico episómico presente en las capas basales¹³. Tampoco parece reducir la eliminación vírica en infecciones preexistentes¹⁷.

De los datos presentados a las autoridades reguladoras se desprende que podría haber una tendencia a proteger frente al desarrollo de CIN 2 y 3 en mujeres con PCR negativa y seropositividad («infección aclarada») originada por el tipo que previamente las infectó, al reducir las posibilidades de reinfección. Del mismo modo, los datos disponibles apuntan a que también puede haber cierta tendencia a la protección en mujeres con PCR positiva y seronegatividad («infecciones precoces») frente al desarrollo de CIN 2 y 3 causada por el mismo tipo. Sí se ha confirmado que no se produce efecto terapéutico alguno frente a las «infecciones crónicas»

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3802553>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3802553>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)